- 生殖内分泌の基本に立ち返る -

これからの生殖医療における緊急避妊ピルの位置付け - 何が問題なのか? -

はじめに

世界的にみて緊急避妊ピルは、望まない妊娠のリスクのあるすべての女性が、容易にアクセスできる安全で効果的な方法として、普及をはかるべきであると認識されている。

実際、緊急避妊ピルが使用できる国は100か国にも及び、わが国は認可されていない例外的な国となっている。

そこで、生殖医療に携わる我々がまず緊急避妊ピルに関わる諸問題に理解を深める必要がある。

緊急避妊ピルは確立された避妊法である

黄体ホルモン単独の緊急避妊ピルは、1999年4月にフランスではじめて承認され、NorLevoという名で広く用いられている。

その有用性の根拠 は、1998年に行われたヤツペ法と levonorgestrel 単独剤 を比較した WHO の大規模国際臨床試験で示されている。

臨床試験の結果、安全性、有効性ともに levonor-gestrel 単独剤が優れているという結果であった。

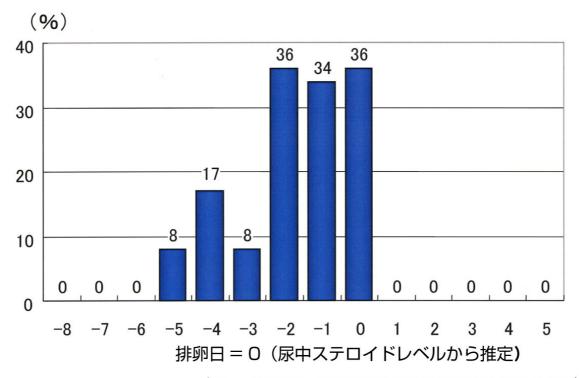
黄体ホルモン単独の緊急避妊ピルは1回の投与で効果を発揮する

2002 年、WHO 大規模国際臨床試験で、levonor-gestrel 0.75mg を 12時間間隔で 2回投与する方法と 1.5mg を 1回で投与する方法の比較が行われた。

その結果、2回投与法に比べ、1回投与法の方がコンプライアンスに優れているという結果が得られた。

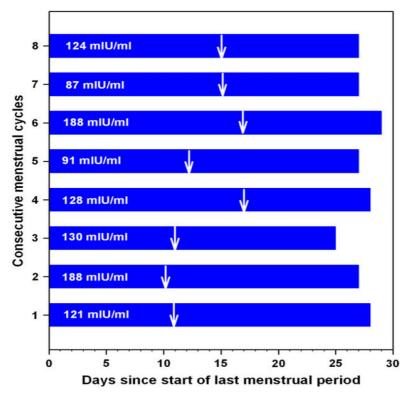
2003年、levonorgestrel 0.75mg を含有するピルを2錠1回投与法が承認された。

排卵期周辺の妊娠の可能性



(Wilcox AJ, Weinberg CR et al., New Engl J Med, 333, 1517-21, 1995)

月経周期の変動

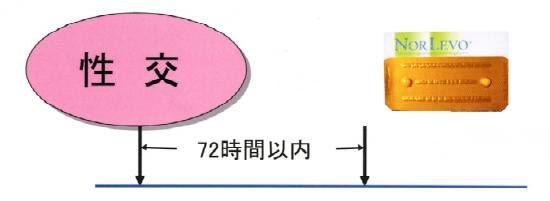


The mean menstrual cycle length in this case was 27.3 days, and the within-individual variance was 1.4 days. Arrows show the day of LH peak for each cycle (highest LH concentration, value is concentration) or presumed ovulatory window. The mean day of LH peak was 13.5 days, and the within-individual variance was 8 days.

 $Cole.\ Normal\ variabilities\ of\ the\ menstrual\ cycle.\ Fertil\ Steril\ 2009.$

レボノルゲストレル(LNG)

適切な避妊を講じない性交後 72 時間以内にレボノルゲストレル 1.5mg (0.75mg/ 錠 ×2) を服用、効力が落ちるものの 120 時間までは服用可



(北村原図)

避妊に用いられるステロイドホルモンの開発(1)

1938年、17位の位置に ethinyl 基を結合させた ethinyl estradiol が開発された。これは経口投与しても estrogen 活性を失わず、今日でも主要な経口投与可能な estrogen として使用されている。

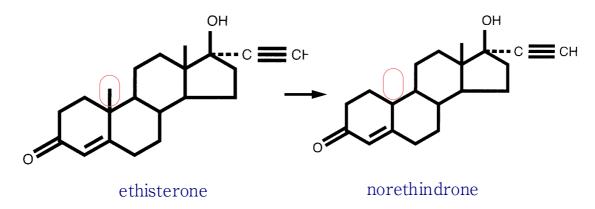
避妊に用いられるステロイドホルモンの開発(2)

thinyl estradiol の3位の位置にメチル基を結合させた mestranol も経口投与が可能であるが体内でメチル基が遊離され、ethinyl estradiolとなり estrogen 活性を発揮すると考えられている。

避妊に用いられるステロイドホルモンの開発(3)

1930 年代の末に testosterone に ethinyl 基を付加した誘導体である ethisterone が合成され、経口投与しても有効であることが確認された。

避妊に用いられるステロイドホルモンの開発(4)



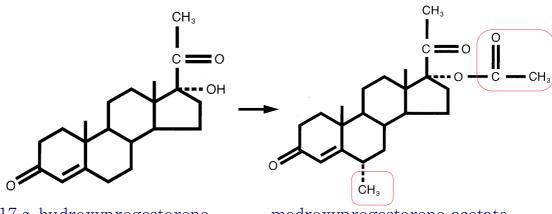
1951 年、ethisterone の19位のメチル基の排除によって androgen 作用よりも progestin 作用の強いホルモンに変換されることが明らかとなった。

第一世代の norethindrone に類似した構造を有する progestin の多くは、norethindrone に変換され活性を発揮する。

避妊に用いられるステロイドホルモンの開発(6)

その後、第二世代のprogestin としてestrogen活性を減弱させた norgestrel が開発された。norgestrel には D型と L型の2つの光学異性体があり L型は生物活性を有する異性体で levonor-gestrel と呼ばれる。

避妊に用いられるステロイドホルモンの開発(7)



17 a -hydroxyprogesterone

medroxyprogesterone acetate

17-hydroxyprogesterone の17位の水酸基を acetyl 化することによって経口可能な progestin となる。しかし、その活性は弱く活性を強めるためには6位の位置に methyl 基を付加する必要がある。

避妊に用いられるステロイドホルモンの開発(8)

第三世代の progestin は estrogen 活性のみならず androgen 活性も減弱させたものである。

緊急避妊ピルの導入を促すためには、緊急避妊ピルへの理解を深めることが必要である

緊急避妊ピルの導入を促すためには、われわれ医療に携わるものが、緊急避妊ピルへの理解を深める必要がある。

世界的に緊急避妊ピルの普及がはかられている今日、リプロヘルス-リプロライツを支援すべきわれわれが、まず、知識や認識をアップデイトしておかなければならない。

緊急避妊ピルに対する期待は大きい

アメリカにおいて、緊急避妊ピルにより年間数万件の中絶が回避されたと推定されている。全妊娠の約半数が望まない妊娠であり、そのうちおよそ半数が中絶に至っている。

 $1994 \sim 2000$ 年のアメリカにおける中絶率の低下の 43%は、緊急避妊ピルが関わっていると報告されている。

若年女性では中絶のリスクが高く、20歳未満の女性の中絶が51%を占めていると報告されてる。

緊急避妊ピルの導入は世界的な動きである

今や、緊急避妊ピルの導入は世界的な動きとなっており、緊急避妊ピルが利用されている国は100か国にも及ぶが、国によって対応も異なる。

フランスでは未成年の人工妊娠中絶が年間6千から7千例にも達すると推定されている。

未成年の人工妊娠中絶手術に対応するため、緊急避妊ピルを学校で無料配布することが承認された。

緊急避妊ピルの普及を阻む障壁もいくつかある

- 1) 緊急避妊ピルの作用機序に多説があり、仮説の域をでないこと
- 2) 有用性は認められているが、限界があると考えられていること
- 3) 医療に携わるものやそれを必要とする女性のいずれにも、緊急避妊の知識が欠けていること
- 4) 緊急避妊ピルを入手するには受診が必要なこと

緊急避妊ピルの歴史から学ぶ

経口避妊薬は 1960年代に初めて FDA で認可された。FDA は、1960年、エナビット(mestranol 150 μ g + norethnodrel 9.85 mg)を経口避妊薬として承認した。

1966年には高用量エストロゲンが性交後の妊娠の予防に試みられたが普及しなかった

1966年には高用量エストロゲンが避妊を講じなかった性交後の妊娠を阻止するという研究結果が報告された。しかし、消化器症状があまりにも強く広く普及しなかった。

Yuzpe は性交後の避妊に複合ピルが有用であると発表した

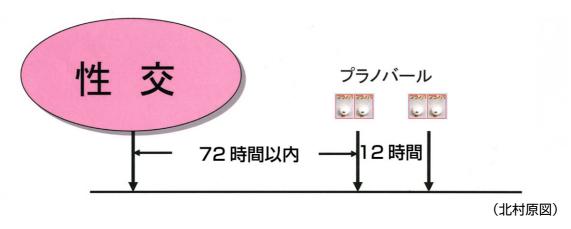
1977年、Yuzpe(ヤツペ)は性交後の避妊に複合ピルが有効であると発表した。その後、複合ピルを用いる方法が、緊急避妊法の主流となった。

ヤツペ法は ethinyl estradiol 0.1mg と levo-norgestrel 1.0 mg を 12時間間隔で服用させる方法である。この 投与量は、中用量ピルであるドオルトンあるいはプラノバール 2錠に相当する。

複合ピルを用いた緊急避妊法

ヤツペ法

適切な避妊を講じない性交後 72 時間以内にエチニルエストラジオール 50 μ g とノルゲストレル 0.5 mg を含有する複合ピルを 2 錠服用し、その 12 時間後に再度服用



ヤツペ法は広く用いられ、複合ピルの適応外使用となっている

新たな緊急避妊ピルも開発されているが、ヤツペ法は今日でも広く使用されており、複合ピルの適応外使用となっている。

ヤッペ法はFDAも安全で効果的な緊急避妊法として認知している。

しかし、現在、日本において「ドオルトン」は発売中止となり、ヤツペ法の実施が困難な状況となってきている。

黄体ホルモン単独ピル

当初、黄体ホルモン単独でも避妊できると考えられた

1973年に初めて黄体ホルモン単独の避妊薬の有用性が報告された。

当初の考え方は黄体ホルモン単独のピルでも、複合ピルと同様に避妊できるというものであった。 この避妊法は数か国で使用されたが、他の避妊法に比べ有用性が劣るということで広く普及しなかった。

黄体ホルモン単独の経口避妊薬は緊急避妊ピルとして有効であることが証明された

後に、黄体ホルモン単独の経口避妊薬を緊急避妊ピルとして使用した場合、高い避妊効果がえられることが証明された。

当初、黄体ホルモン単独のピルを用いることのデメリットは、いくつものピルを一度に服用しなければならないことであった。

そのため緊急避妊用の高用量の黄体ホルモンを含有する製剤が開発された。

Preven & Plan B

1998年9月、FDA は初めて緊急避妊専用の複合ピルである Preven を承認した

1998年9月、FDA(米国食品医薬品局)は初めて緊急避妊専用のピルである Preven を承認した。Preven はethinyl estradiol 0.1mg と levonorgestrel 0.5 mg を含有する複合ピルである。

この製品には妊娠診断薬と説明書、および12時間間隔で2錠ずつ服用するための4錠のピルが含まれている。

1999 年 7 月、FDA は 2 つ目の緊急避妊ピルとして Plan B を認可した

1999年7月、FDA は2つ目の緊急避妊ピルである Plan Bを認可した。Plan B は黄体ホルモン単独の製剤で 750 μ g(0.75mg)の levonor-gestrel を含有するピルが2 錠含まれており、2 錠を一度に服用する。

ヨーロッパではNorLevoという製品名で広く普及している。levonorgestrelを含有するピルがの需要が増大したため、2004年にPrevenは市場から撤去された。

もう一つの緊急避妊法: copper IUD

copper IUD を性交後に子宮腔内に挿入する方法は 1976 年に初めて紹介された

緊急避妊法として copper IUD を性交後に子宮腔内に挿入する方法は1976 年に初めて紹介された。

copper IUD を避妊を講じなかった性交後、120 時間以内に装着すれば 94 ~ 99%の確率で妊娠を回避することができる。

緊急避妊として用いるだけでは費用対効果は低い。わが国ではノバTという商品名で発売されており5年間の継続使用が認められている。





IUDの費用が安価で広く受け入れられている国々では、copper IUDも緊急避妊法として使用されている。

copper IUD はまた子宮内膜に炎症性反応を引き起こし着床を抑制する作用を有している

copper IUD の主な作用機序は、排卵の前に装着された場合、殺精子剤として働き受精を抑制する。また子宮内膜に炎症性反応を引き起こし着床を抑制する作用も有している。

最終月経以降に避妊を講じない性交を試みた女性に対する copper IUD の装着は、費用対効果の面からは 勧められない。

望まない妊娠のリスクがある場合には、緊急避妊ピルの処方が適切な選択肢となる。

levonorgestrel 放出性の子宮内避妊装置 (IUS) は緊急避妊の目的では使用されない。

わが国では「ミレーナ」という 商品名で、2007年4月から発売されており、5年間の継続使用が認められている。

IUSから放出されるlevonorgestrelが子宮頸管粘液の粘性を高めて、子宮および卵管における精子の通過を阻止し、妊娠の成立を阻害すると考えられている。

緊急避妊ピルの作用機序

受精が成立した後でもヤツペ法は有効である可能性がある

黄体ホルモン単独ピルである Plan Bや NorLevo は受精が成立した後でも有効である可能性がある。しかし、受精卵の着床を妨げるとする十分な根拠は示されていない。

受精の時点で生命が始まると考えている人々にとって、緊急避妊が受精卵の着床を妨げるということが倫理的なジレンマを引き起こした。

2006年8月に「Plan B」がアメリカにおいて、薬局で購入できる薬剤と認定される際、「受精が 生命の誕生である」と主張するものが、その導入に 反対した。

しかし、FDAが妊娠の定義を「着床」と定め、緊急避妊ピルは着床後に作用しない避妊法であると認めた。

黄体ホルモン単独緊急避妊ピルの主たる作用機序は排卵の抑制である

黄体ホルモン単独緊急避妊ピルは適切なLHサージの発現を阻止し、排卵の抑制や遅延を引き起こすという根拠が示されている。

ヤツペ法に関する8件の臨床研究の結果では、月経周期の前半にこの方法を用いた女性では妊娠が阻止された割合は81%、中間期以降に用いた女性では17%であったと報告されている。

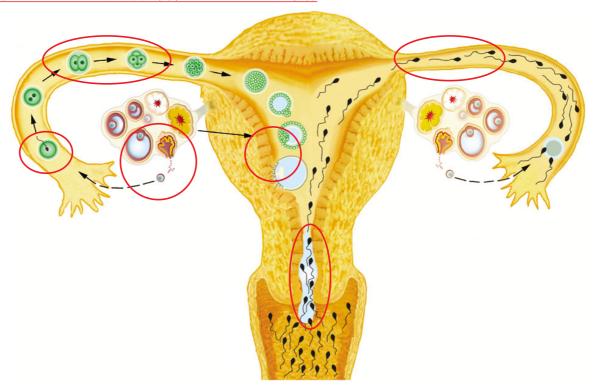
これは緊急避妊ピルは受精後に働くのではなく、主に排卵を抑制するという仮説を支持するものである。

排卵の抑制以外の作用機序も考えられる

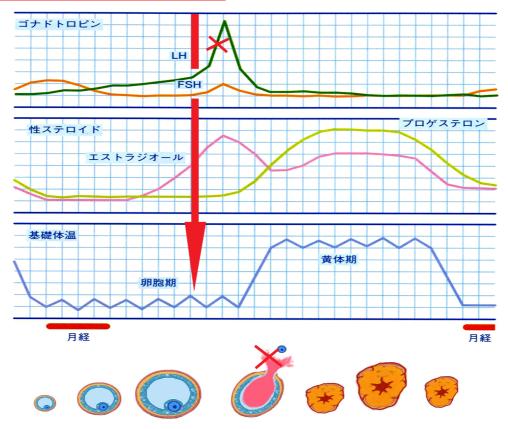
しかし、いろいろな研究の統計学的分析結果から、排卵の抑制が、緊急避妊ピルの唯一の作用機序ではないと考えている。

その他の作用機序には黄体機能への影響、頚管粘液の粘稠度の上昇、精子や卵あるいは胚の移送の障害、受精の障害などが考えられているが、確証が得られているわけではない。

緊急避妊ピルによる妊娠成立機序へのネガティブな影響



外因性黄体ホルモンによる内分泌環境の撹乱



緊急避妊ピルの安全性と禁忌

妊娠しながら経口避妊薬を服用したとしても先天異常の児を出産するリスクは上昇しない

緊急避妊ピルの安全性についてはいろいろな報告がある。WHOによると緊急避妊ピルを服用できない女性は、 既に妊娠している女性のみであるとしている。

しかし、妊娠していながら緊急避妊ピルを服用したとしても、先天異常の児を出産するリスクは上昇しない。

緊急避妊ピルの使用の禁忌には、妊娠、ホルモン過敏症、異常出血などがある

ACOG(アメリカ産婦人科医学会)は緊急避妊ピルの禁忌として、

- 1) 妊娠している女性や妊娠が疑われる女性
- 2) ホルモン製剤に過敏に反応する女性
- 3) 異常出血が認められる女性

などを挙ている。

緊急避妊ピルの使用は一般的の経口避妊薬が禁忌となっている女性においても禁忌ではない

緊急避妊ピルに含まれているホルモンに対する被曝はごく短時間で、連続使用が必要な一般の経口避妊薬のようなネガティブな影響はもたらさない。

神経学的症状を伴う偏頭痛、脳卒中の既往歴、血栓の既往歴のある女性などには、一般の複合ピルは禁忌であるが、緊急避妊ピルは用いてもよい。

緊急避妊ピルの使用に伴って子宮外妊娠のリスクは上昇しない

ヤツペ法、Plan B あるいは NorLevo をなどの緊急避妊ピルの使用に伴って、子宮外妊娠のリスクは上昇しない。

実際に妊娠回数が減少するため、子宮外妊娠の割合は一般女性よりも緊急避妊ピルを使用した方が低下すると報告されている。

緊急避妊のタイミングと効果

ヤツペ法は妊娠のリスクを 75%低下させる

緊急避妊法の有用性を実際に測定することは極めて難しい。

月経周期の長さ、避妊を講じない性交を試みた時期、性交後に緊急避妊ピルを服用するまでの時間、など 複数の因子によって左右される。

100名中8人が妊娠する状態において、ヤツペ法を試みると妊娠は2名ほどに留まる。

性交後72時間以上経た場合、有効性は低下するが、120時間までは避妊効果が認められる

WHO が行った大規模な調査では服用が遅れるにしたがって有用性が低下するという結果が得られている。

有効性は72時間以降に多少低下するが、それ以上遅れたとしても有効性は認められ、性交後120時間までは経口避妊ピルを服用してもよいとする報告もある。

ヤツペ法を避妊を講じない性交後24時間以内に服用した場合には有用性が最も高まると報告されている。

緊急避妊ピルを使用した後の適切な対応

経口避妊薬を飲み忘れたため、緊急避妊ピルを使用したのであれば、その後7日間はコンドームを使用するよう勧めるべきである。

次の月経からは再度、経口避妊薬などの確実な避妊法を講じる必要がある。

次回の月経時に異常出血がある、あるいは月経が5日以上遅れた場合には、妊娠検査のために受診が必要であることを伝えておく必要がある。

副作用

一般的な副作用には悪心 - 嘔吐があるが黄体ホルモン単剤では副作用の発生率が低い

ホルモン剤を緊急避妊ピルとして用いた場合の一般的な副作用には、悪心や嘔吐があるが、複合ピルよりも黄体ホルモン単独ピルのほうが副作用の発生率が低い。

WHO による最近の研究では、黄体ホルモン単独緊急避妊ピルの副作用の発現率は低く、制吐剤の処方は不要であったと報告されている。

1998年の調査では複合ピルを服用後、悪心が50.5%、嘔吐は18.8%に認められたと報告されている。

そのため緊急避妊として複合ピルを用いる女性には制吐剤が勧められた。

めまい、疲労感、頭痛、乳房の圧痛、下腹部痛などもみられる

その他の副作用として、めまい、疲労感、頭痛、乳房の圧痛、下腹部痛などがあるが、いずれの症状も複合ピルを用いるよりも、黄体ホルモン単独ピルの方が発生率は低下する。

複合ピルも黄体ホルモン単独ピルも月経に影響を及ぼす。緊急避妊ピルはスポッティングを引き起こし、 次の月経の時期や期間などにも影響を与えることがあある。

緊急避妊ピルの受容度には女性の知識と意識が関わってくる

多くの研究研究者が緊急避妊ピルに関する女性の知識、認識、使用状況などの調査が試みられているが、 その評価は難しい。

女性がどの程度緊急避妊ピルについて知っているかという調査結果は様々である。

2004年、6,000名の女性を対象にアメリカで行われた調査では、性交後に妊娠を避けるために何らかの手段があると考えていた女性は51.7%であったと報告されている。

何が有用かという質問に対して66%の女性が緊急避妊ピルを服用するという回答をしている。

2005年の調査によると、82%の女性が緊急避妊法について聞いたことがあると回答している。

わが国における調査(北村ら)ではのモーニングアフターピル、性交後避妊、緊急避妊法の言葉を聞いたことがある女性は27.3%となっており、緊急避妊の認知度はあまり高くはない。

多くの女性は緊急避妊法を知っていたとしても、正しく活用できる十分な知識はない

欧米では年齢の高い女性よりも若年の女性のほうが緊急避妊法に関する知識は豊富であるという結果が得られている。

女性が緊急避妊法について聞いていたとしても、緊急避妊法を有効に活用できるほどの十分な知識はない と報告されている。

ほとんどの女性が避妊を講じない性交を試みた次の日の朝に、緊急避妊ピルを服用しなければならないと考えていると述べられている。

緊急避妊ピルはできるだけ早期に服用したほうがよいことを理解しているものは少ない

緊急避妊ピルは翌日の朝を待って服用するよりも、できるだけ早期に服用したほうがよいということを理解しているものは少ない。

また、性交後5日(120時間)までは避妊効果があるということを理解しているものも少ない。

WHO の調査では性交後24時間以内に服用したものに高い避妊効果を認めている

WHO の調査では72 時間を経た場合には有用性は低下し、最大の避妊効果は性交後24 時間以内に服用したものに認められている。

緊急避妊ピルの服用を12時間遅らせることによってほぼ50%ほど妊娠率は上昇すると報告されている。

このような結果から、性交後できるだけ早期に経口避妊薬を服用するのが望ましいとされている。

緊急避妊に対する肯定的な態度は作用機序や適切な使用法などの知識と相関する

大規模な調査の結果では、妊娠を望まない女性は緊急避妊ピルを道徳的に受け入れられる選択肢と見なしている。

緊急避妊に対する肯定的な態度は、作用機序や適切な使用法などの知識と相関していると報告されている。

道徳観や宗教は緊急避妊ピルに対する女性の態度に影響を及ぼし、それらを使用しない一つの理由となっている。

緊急避妊法の実施状況を正確に把握することは難しい

2003年のアメリカの調査では13.7%の女性が緊急避妊ピル使用したという調査結果が得られている。

2006年に行われたわが国の調査(北村ら)では、女性における緊急避妊ピルの使用頻度は1回が8.1%、2回が0.9%、3回以上が1.4%となっている。

緊急避妊ピルを肯定的に捉えている女性の要因

- 1) 緊急避妊ピルを試みることは、適切な対応であると考えていること
- 2) 緊急避妊ピルの使用にパートナーの支援が得られること
- 3) 妊娠のリスクを理解していること
- 4) 妊娠の結果をネガティブに捉えていること
- 5) 緊急避妊ピルの有用性を肯定的に捉えていること

緊急避妊ピルへのアクセスの障壁

思春期の女性では羞恥心や秘密の保持がアクセスを阻む

思春期の女性で羞恥心や秘密にしたいという考えが、緊急避妊ピルへのアクセスを妨げる原因となっている。

医療を担うものの態度や知識のレベルも障壁となる

重要なことは、医療を担うものの緊急避妊に対するネガティブな態度も緊急避妊ピルの提供を阻んでいる という調査結果も得られている。

緊急避妊ピルに対するもう一つの大きな障壁は処方箋を必要とすることである

アメリカにおいて、緊急避妊ピルへのアクセスに対するもう一つの大きな障壁は、処方箋を必要とすることである。

処方箋を得るためには、時間や費用が掛かることも、経済的な問題や時間の制約のある女性にとってアクセスを難しくしている。

実際、診療所が閉まっている週末に避妊を講じない性交を試みた場合、処方箋を得ることが難しい。

緊急避妊へのアクセスを高める戦略

緊急避妊ピルへの意識や知識を高めることは医療を提供するものにも、女性にも必要である。

医療を提供するものは、女性に有用な情報を提供するために、必要な資料を整えておく必要がある。

避妊が適切に行われなかった女性には、緊急避妊ピルは一つの選択肢であるという情報を提供すべきである。

緊急避妊へのアクセスを高めるための FDA の決断

2006年8月24日、FDAは18歳以上の女性はプランBを処方箋なしで薬局で購入できると発表した。

現在、薬剤師から直接緊急避妊ピルを購入できる国は50か国となったと報告されている。

FDAは18歳未満のものがプランBを入手するためには処方箋が必要であるとしているが、若年女性を対象にした家族計画クリニックも開設されている。

問題は思春期の若年女性への対応である

問題は思春期の若年女性の緊急避妊ピルへのアクセスが難しいことである。

緊急避妊ピルにアクセスするためにはどうしたらよいかということを思春期の女性に尋ねたところ、

「妊娠するかどうかただ待つだけで、何をしてよいかわからない」

という回答が、多くの若年女性から得られたと報告されている。

思春期の女性には緊急避妊に対する資料を渡し、アクセスの方法を教えておく必要がある

思春期の女性が緊急避妊ピルヘアクセスできるように、予め情報を提供しておく必要がある。

「妊娠するかどうかただ待つだけで、何をしてよいかわからない」と悩む若年女性をただ傍観するわけにはいかない。

緊急避妊は、今や若い人々の問題ではなく、ケアを提供する側の問題でもあり、社会の問題でもある。

おわりに

緊急避妊ピルの早期の認可が求められている

2002年、日本家族計画協会と日本助産師(婦)会から「緊急避妊薬の導入に関する要望書」が厚生大臣に提出されている。

2005年には衆議院厚生労働委員会で緊急避妊薬の導入について議論されている。

同年、警察庁は性犯罪被害者に緊急避妊ピルの使用を認めている。

わが国では厚生労働省が支援し「人工妊娠中の減少へ向けた包括的研究:主任研究者
 武谷雄二」が精力的に活動している

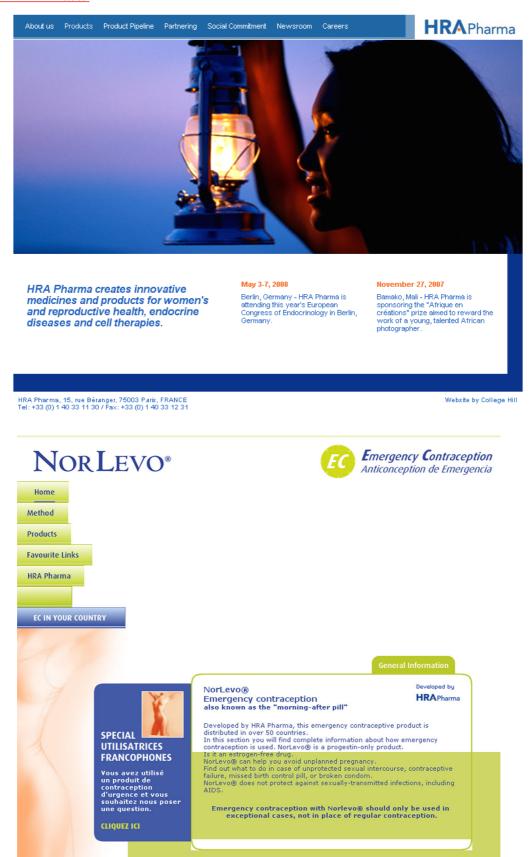
- 緊急避妊薬の作用機序に関する研究
- 人工妊娠中絶の減少要因に関する研究
- 人工妊娠中絶の傷害に関する研究
- 反復人工妊娠中絶の防止に関する研究
- 効果的な避妊指導プログラムの開発に関する研究

わが国でも緊急避妊ピルの承認へ向けた努力が続けられている

わが国でも緊急避妊ピルの導入へ向けた取り組みが進んでおり、国内第 III 相臨床試験で有用性と安全性が確認されている。その内容はネット上で公開されているので、アクセスして戴きたい。

Emergency Contraceptionというキーワードで検索すると、「フランスの HRA で開発され NorLevo などの製剤が、現在、60 か国で承認されている・・・」と述べられている。

HRA の<u>サイトの情報</u>



緊急避妊ピルは女性のリプロライツ - リプロヘルスを支するためのエッセンシャルドラッグである。